

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22.02.2021 № 302
Ресстраційне посвідчення
№ UA/18429/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЄЛЛОКС
(YELLOX®)

Склад:

діюча речовина: bromfenac;

1 мл розчину містить бромфенаку натрію сексвігідрату 1 мг, що еквівалентно 0,9 мг бромфенаку.

допоміжні речовини: кислота борна, натрію тетраборат, натрію сульфат безводний (E 221), тилоксапол, повідон (K 30), динатрію едетат, бензалконію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: майже прозорий розчин жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в офтальмології. Нестероїдні протизапальні засоби.

Код S01BC11.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії.

Бромфенак — це нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП), який володіє протизапальною активністю, що, як вважається, обумовлена його здатністю блокувати синтез простагландинів шляхом інгібування в першу чергу циклооксигенази 2 (ЦОГ-2). Циклооксигеназа 1 (ЦОГ-1) інгібується лише незначною мірою.

In vitro бромфенак пригнічував синтез простагландинів у циліарному тілі райдужки кролика. Значення IC50 були нижчими для бромфенаку (1,1 мкмоль), ніж для індометацину (4,2 мкмоль) і пранопрофену (11,9 мкмоль)

Бромфенак у концентраціях 0,02 %, 0,05 %, 0,1 % і 0,2 % пригнічував майже всі ознаки запалення очей на моделі експериментального увеїту у кроликів.

Клінічна ефективність.

Два багатоцентрові, рандомізовані, подвійні сліпі дослідження фази II в паралельних групах проводилися в Японії та два багатоцентрові, рандомізовані (2:1), подвійні сліпі, плацебо-контрольовані дослідження фази III в паралельних групах були проведені в США для оцінки клінічної ефективності та безпеки препарату Єллокс у дозуванні двічі на добу для лікування післяопераційного запалення в пацієнтів, які перенесли операцію з видалення катаракти. У цих дослідженнях досліджувану речовину інстилювали приблизно через 24 години після операції з видалення катаракти та її застосування тривало до 14 днів. Ефект лікування оцінювався до 29 днів.

Значно більша частка пацієнтів у групі препарату Єллокс 64,0 % проти 43,3 % у групі плацебо ($p < 0,0001$) повідомила про повне зникнення запалення очей на 15-й день дослідження. Протягом перших 2 тижнів після операції було значно менше клітинних елементів та опалесценції передньої камери (85,1 % пацієнтів з оцінкою опалесценції ≤ 1) проти плацебо (52 %). Різниця у швидкості зникнення запалення виявилася вже на 3-ю добу.

У великому, добре контрольованому дослідженні, яке було проведено в Японії, показали, що Єллокс так само ефективний, як і офтальмологічний розчин пранопрофену.

Діти.

Європейське агентство лікарських засобів дозволило не подавати результати досліджень із застосування препарату Єллокс у всіх підгрупах пацієнтів дитячого віку з післяопераційним запаленням очей (інформація про застосування лікарського засобу дітям наведена у розділі «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Бромфенак ефективно проникає в рогівку пацієнтів з катарактою: Одноразова доза зумовлювала середню максимальну концентрацію у водянистій волозі 79 ± 68 нг/мл через 150-180 хвилин після застосування препарату. Концентрації підтримувалися протягом 12 годин у водянистій волозі з вимірюваними рівнями до 24 годин в основних тканинах ока, включно з сітківкою. Концентрації в плазмі не можуть бути визначені кількісно при щоденному застосуванні очних крапель бромфенаку двічі на добу.

Розподіл.

Бромфенак сильно зв'язується з білками плазми крові. In vitro, 99,8 % бромфенаку зв'язувалося з білками в плазмі крові людини.

Жодного біологічного значущого зв'язування меланіну in vitro не спостерігалось.

Дослідження на кроликах з використанням бромфенаку, міченого радіоактивним ізотопом, показали, що найвищі концентрації після місцевого застосування спостерігаються в рогівці, а потім у кон'юнктиві та водянистій волозі. Низькі концентрації спостерігалися лише в кришталику і скловидному тілі.

Метаболізм.

Дослідження in vitro показують, що бромфенак в основному метаболізується білком CYP2C9, який відсутній як у райдужно-циліарному тілі, так і в сітківці/судинній оболонці, і рівень цього ферменту в рогівці становить менше 1 % порівняно з відповідним рівнем у печінці.

У людей, які застосовували препарат перорально, незмінена вихідна сполука є основним компонентом у плазмі крові. Було ідентифіковано кілька кон'югованих і некон'югованих метаболітів, при цьому циклічний амід є основним метаболітом, що виводиться з сечею.

Виведення.

Після інстиляції в око період напіввиведення бромфенаку з водянистої вологи становить 1,4 год, що вказує на швидке виведення.

Після перорального введення 14С-бромфенаку здоровим добровольцям було виявлено, що виведення з сечею є основним шляхом екскреції радіоактивних компонентів, складаючи приблизно 82 %, у той час виведення з калом становить приблизно 13 % дози.

Доклінічні дані з безпеки.

Дані доклінічних досліджень не виявили особливої небезпеки для людини на основі звичайних досліджень безпеки, фармакології, токсичності повторних доз, генотоксичності та канцерогенного потенціалу. Однак пероральні дози 0,9 мг/кг/добу у щурів (у 900 разів перевищує рекомендовану офтальмологічну дозу) спричиняли ембріонально-фетальну летальність, підвищували неонатальну смертність і знижували постнатальний ріст. У вагітних кроликів пероральні дози 7,5 мг/кг/добу (у 7500 разів більше рекомендованої офтальмологічної дози) спричиняли підвищену постімплантаційну загибель плодів (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Дослідження на тваринах виявили виведення бромфенаку з грудним молоком при пероральному застосуванні в дозі 2,35 мг/кг, що у 2350 разів перевищує рекомендовану офтальмологічну дозу. Однак після інстиляції в око рівні в плазмі крові не можна було виявити (див. розділ «Фармакокінетика»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування післяопераційного запалення очей після видалення катаракти у дорослих.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до бромфенаку або будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу цього лікарського засобу, або до інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Єллокс протипоказаний пацієнтам, у яких напади астми, кропив'янки або гострого риніту провокуються ацетилсаліциловою кислотою або іншими лікарськими засобами, здатними пригнічувати активність простагландинсинтетази.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Клінічні дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилися. Не повідомлялося про будь-які взаємодії з очними краплями, що містять антибіотики, які застосовувалися в поєднанні з хірургічним втручанням.

Особливості застосування.

Усі НПЗП місцевої дії можуть сповільнювати або затримувати загоєння, як і місцеві кортикостероїди. Супутнє застосування НПЗП та місцевих стероїдів може погіршити загоєння. Перехресна чутливість. Існує потенційна перехресна чутливість до ацетилсаліцилової кислоти, похідних фенілоцтової кислоти та інших НПЗП. Тому треба уникати лікування осіб, які раніше мали чутливість до цих лікарських засобів (див. розділ «Протипоказання»).

Сприйнятливі пацієнти. У сприйнятливих пацієнтів тривале застосування місцевих НПЗП, включно з бромфенаком, може спричинити розрив епітелію, стоншення рогівки, ерозії рогівки, утворення виразки на рогівці або перфорації рогівки. Це може загрожувати втратою зору. Треба негайно відмінити застосування НПЗП у пацієнтів з ознаками розриву епітелію рогівки і забезпечити нагляд лікаря до нормалізації стану рогівки. Отже, у пацієнтів групи ризику одночасне застосування офтальмологічних кортикостероїдів із НПЗП може спричинити більш високий ризик розвитку побічних явищ з боку рогівки.

Досвід післяреєстраційного застосування. Досвід післяреєстраційного застосування місцевих НПЗП дозволяє припустити, що пацієнти зі складними офтальмологічними операціями, денервацією рогівки, дефектами епітелію рогівки, цукровим діабетом і захворюваннями поверхневих тканин ока, як-от синдром сухого ока, ревматоїдний артрит або повторні офтальмологічні операції протягом короткого періоду часу, можуть мати підвищений ризик розвитку побічних явищ з боку рогівки, які створюють ризик втрати зору. Застосовувати НПЗП таким пацієнтам треба з обережністю.

Повідомлялося про те, що офтальмологічні НПЗП можуть спричинити посилену кровотечу з очних тканин (включаючи гіфему) в поєднанні з офтальмологічною операцією. Єллокс треба застосовувати з обережністю у пацієнтів із схильністю до кровотечі або в таких, які приймають інші лікарські засоби, що можуть продовжити час кровотечі.

У рідкісних випадках спостерігалось, що після відміни препарату Єллокс може статися раптове загострення запальної реакції, наприклад, у вигляді макулярного набряку, спричиненого операцією з видалення катаракти.

Офтальмологічні інфекції. Гостра офтальмологічна інфекція може приховуватися місцевим застосуванням протизапальних лікарських засобів.

Застосування контактних лінз. Загалом носіння контактних лінз не рекомендується в післяопераційному періоді після операції з видалення катаракти. Тому пацієнтам треба рекомендувати не носити контактні лінзи під час лікування препаратом Єллокс.

Єллокс містить бензалконію хлорид (1 мл розчину містить 50 мкг бензалконію хлориду), часте або тривале застосування препарату має супроводжуватися ретельним контролем.

Відомо, що бензалконію хлорид знебарвлює м'які контактні лінзи. Треба уникати контакту з м'якими контактними лінзами.

Повідомлялося про випадки подразнення очей, точкової кератопатії та/або токсичної виразкової кератопатії, пов'язаних із застосуванням бензалконію хлориду.

Єллокс містить натрію сульфід, який може спричинити алергічні реакції, включно з симптомами анафілаксії та небезпечними для життя або менш тяжкими нападами астми у сприйнятливих пацієнтів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Немає належних даних щодо застосування бромфенаку для лікування вагітних жінок. Дослідження на тваринах показали наявність репродуктивної токсичності (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Потенційний ризик для людини невідомий. Оскільки системний вплив у невагітних жінок незначний після лікування препаратом Єллокс, ризик під час вагітності можна вважати низьким.

Однак через відомі впливи лікарських засобів, що пригнічують біосинтез простагландинів, на серцево-судинну систему плода (закриття артеріальної протоки) треба уникати застосування препарату Єллокс у третьому триместрі вагітності. Застосування препарату Єллокс загалом не рекомендується під час вагітності, лише якщо користь переважає потенційний ризик.

Період годування груддю. Невідомо, чи виводиться бромфенак або його метаболіти з грудним молоком людини. Дослідження на тваринах виявили виведення бромфенаку з молоком шурів після дуже високих пероральних доз (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Не очікується жодного впливу на новонародженого/немовля, оскільки системний вплив бромфенаку на жінку, яка годує груддю, незначний. Єллокс можна застосовувати у період годування груддю.

Фертильність. У дослідженнях на тваринах впливу бромфенаку на фертильність не спостерігалось. Крім того, системний вплив бромфенаку незначний; з цієї причини не потрібно проводити тести на вагітність або використовувати протизаплідні засоби.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Єллокс має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Інстиляція може супроводжуватися тимчасовою розмитістю зору. Якщо інстиляція супроводжується розмитістю зору, пацієнтам треба порадити утриматися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами доти, доки зір не стане чітким.

Спосіб застосування та дози.

Одна крапля лікарського засобу містить приблизно 33 мкг бромфенаку.

Спосіб застосування. Препарат призначений для застосування в офтальмології у дорослих, включно з пацієнтами зрілого віку.

Якщо застосовується більш ніж один офтальмологічний препарат місцевої дії, треба дотримуватись інтервалу принаймні 5 хвилин між застосуваннями.

Щоб попередити забруднення насадки-крапельниці та розчину, необхідно дотримуватись обережності і не торкатися повік, прилеглих ділянок або інших поверхонь насадкою-крапельницею флакона.

Дози. Одну краплю препарату Єллокс інстилюють в уражене око (очі) двічі на добу, починаючи наступного дня після операції з видалення катаракти та продовжуючи протягом перших 2 тижнів післяопераційного періоду.

Тривалість лікування не повинна перевищувати 2 тижнів, оскільки немає даних про безпеку застосування протягом довшого періоду.

Застосування Єллоксу не досліджувалося у пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок.

Діти.

Безпека та ефективність застосування бромфенаку у дітей і підлітків не вивчалась. Дані відсутні.

Передозування.

При застосуванні двох крапель розчину 2 мг/мл чотири рази на добу протягом 28 днів не було відзначено жодних аномальних результатів або побічних реакцій у клінічній практиці. Випадкове застосування більше однієї краплі не повинно призводити до збільшення експозиції в місці введення, оскільки надмірна кількість буде вимиватися з ока через обмежений об'єм кон'юнктивального мішка.

При випадковому пероральному прийомі практично відсутній ризик виникнення побічних ефектів. Прийом усередину вмісту флакона об'ємом 5 мл відповідає пероральній дозі менше 5 мг бромфенаку, що у 30 разів нижче добової дози бромфенаку для перорального застосування, який використовувався раніше.

При випадковому проковтуванні лікарського засобу Єллокс, необхідно пити рідини для розведення лікарського засобу.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки. Грунтуючись на наявних клінічних даних, загалом 3,4 % пацієнтів мали одну або кілька побічних реакцій. Найбільш частими або найбільш важливими реакціями в об'єднаних дослідженнях були аномальні відчуття в очах (0,5 %), ерозія рогівки (легка або помірна) (0,4 %), свербіж очей (0,4 %), біль в очах (0,3 %) і почервоніння очей (0,3 %). Побічні реакції з боку рогівки спостерігалися лише в японців. Побічні реакції рідко спричиняли відміну препарату, причому усього 8 (0,8 %) пацієнтів передчасно припинили лікування в дослідженні через побічну реакцію. Сюди належали 3 (0,3 %) пацієнта з ерозією рогівки легкого ступеня, 2

(0,2 %) пацієнта з набряком повік і по 1 (0,1 %) пацієнту з аномальними відчуттями в очах, набряком рогівки або свербежем очей.

Перелік побічних реакцій у формі таблиці.

Побічні реакції розподілені таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); дуже рідко (від $< 1/10\ 000$). У кожній групі за частотою побічні реакції вказані у порядку зменшення серйозності.

У таблиці нижче описані побічні реакції за класами систем органів і частотою.

Класи систем органів за MedDRA	Частота	Побічні реакції
З боку органу зору	Нечасто	Зниження гостроти зору Геморагічна ретинопатія Дефект епітелію рогівки** Ерозія рогівки (легка або помірна) Порушення з боку епітелію рогівки Набряк рогівки Ексудати в сітківці Біль в очах Кровотеча з повік Розмитий зір Світлобоязнь Набряк повік Виділення з ока Свербіж очей Подразнення очей Почервоніння очей Гіперемія кон'юнктиви Аномальні відчуття в очах Відчуття дискомфорту в очах
	Рідко	Перфорація рогівки* Утворення виразки на рогівці* Ерозія рогівки, серйозна* Склеромаляція* Інфільтрати рогівки* Порушення з боку рогівки * Рубець на рогівці*
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Нечасто	Носова кровотеча Кашель Виділення з приносних пазух
	Рідко	Бронхіальна астма*
Загальні розлади і реакції у місці введення	Нечасто	Набряк обличчя

*Серйозні повідомлення в період післяреєстраційного застосування у більш ніж 20 мільйонів пацієнтів

** Спостерігається у разі застосування чотири рази на добу

Пацієнтів з ознаками розриву епітелію рогівки треба проінформувати про негайне припинення застосування препарату Єллокс, і вони мають перебувати під наглядом лікаря до нормалізації стану рогівки (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 2 роки.

Після першого відкриття – зберігати не більше 4 тижнів.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. по 5 мл у пляшці з крапельницею, по 1 пляшці з крапельницею у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Др. Герхард Манн Хем.-фарм. Фабрик ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Брунсбюттелер Дамм 165/173, 13581 Берлін, Німеччина.

Дата останнього перегляду.